

DEUTSCHES  PATENTAMT

AUSLEGESCHRIFT 1 013 284

Sch 1903 IVb/12 o

ANMELDETAG: 22. MÄRZ 1956

BEKANNTMACHUNG
DER ANMELDUNG
UND AUSGABE DER
AUSLEGESCHRIFT:

8. AUGUST 1957

1

Bekanntlich ist die 17 α -ständige Oxygruppe solcher Steroide, die am Kohlenstoffatom 17 gleichzeitig eine CH₃-CO-Gruppe tragen, nur unter Anwendung verschärfter Reaktionsbedingungen zu verestern. Immerhin gelingt diese Veresterung mit den im allgemeinen gut reaktionsfähigen aliphatischen Carbonsäuren recht glatt, wenn man deren Anhydride bzw. Säurechloride, letztere vorteilhaft als Lösung in der zugehörigen Säure, in Gegenwart stark wirksamer Veresterungskatalysatoren, wie p-Toluolsulfonsäure, auf die oben genannten 17 α -Oxysteroiden einwirken läßt. Auch diese Methode versagt indessen beim Versuch der Veresterung genannter Steroide mit reaktionsträgeren Säuren, wie der β -Cyclopentylpropionsäure; denn selbst bei Ausdehnung der Einwirkungszeit von Cyclopentylpropionsäurechlorid in Gegenwart von Cyclopentylpropionsäure als Lösungsmittel auf 8 Tage läßt sich unter Verwendung von bis zu 1,1 Moläquivalenten p-Toluolsulfonsäure als Veresterungskatalysator weder bei 20 noch bei 37° eine auch nur andeutungsweise Veresterung z. B. des 17 α -Oxypregn-5-en-3 β -ol-20-on-3-acetats in 17-Stellung erzielen.

Es wurde nun gefunden, daß man die angestrebte Veresterung der 17 α -ständigen Oxygruppe mit reaktionsträgeren Säuren, wie der β -Cyclopentylpropionsäure, auch bei Steroiden, die am 17ständigen Kohlenstoffatom gleichzeitig eine Acetylgruppe tragen, gleichwohl erzwingen kann, wenn man die reaktions-trägere Säure wasserfrei in Gegenwart von Trifluoressigsäureanhydrid bei etwas erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei 80 bis 90°, auf die genannten Steroide einwirken läßt. Die Einführung des β -Cyclopentylpropionsäureesters in die 17 α -ständige Oxygruppe erfolgt hierbei in überraschend kurzer Zeit und mit ausgezeichneter Ausbeute. Sterische Umlagerungen des Steroids im Bereich des Cyclopentanrings treten nicht in Erscheinung (vgl. Beispiel 2). Sogar gegebenenfalls zusätzlich im Steroidmolekül vorhandene Ketogruppen, die bekanntlich bei Verwendung von p-Toluolsulfonsäure als Veresterungsmittel in Enolstate übergehen, bleiben bei der erfindungsgemäßen Veresterungsmethode unangegriffen.

Unter »wenig reaktionsfähigen Carbonsäuren« werden hierbei solche Säuren verstanden, bei denen eine Veresterung der 17 α -ständigen Oxygruppen unter Anwendung ihrer Säurechloride selbst in Gegenwart der bekannten Veresterungskatalysatoren nicht oder nur mit schlechten Ausbeuten möglich ist.

Die neuen Steroidester sollen als Heilmittel oder als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher verwendet werden. Sie zeichnen sich vor den schon länger bekannten Cyclopentylpropionaten anderer Steroide durch eine vergleichsweise überraschend gute Löslichkeit in öligen Lösungsmitteln aus.

Verfahren zur Einführung der Reste wenig reaktionsfähiger Carbonsäuren, insbesondere des β -Cyclopentylpropionylrestes, in die 17 α -ständige Oxygruppe solcher Steroide, die am Kohlenstoffatom 17 neben der Oxygruppe eine Acetylgruppe tragen

Anmelder:

Schering Aktiengesellschaft,
Berlin N 65, Müllerstr. 170-172

Dr. Karl Heinz Pawlowski, Berlin-Hermsdorf,
und Dr. Martin Schendk, Berlin-Frohnau,
sind als Erfinder genannt worden

2

Natürlich ist die erfindungsgemäße Veresterungsmethode auch auf die reaktionsfähigeren aliphatischen Carbonsäuren übertragbar, allerdings ohne hierbei im allgemeinen besondere Vorteile zu bieten.

Beispiel 1

5g 17 α -Oxypregn-5-en-3 β -ol-20-on-3-acetat werden in eine 80° heiße Mischung aus 10 cm Cyclopentylpropionsäure und 5 cm Trifluoressigsäureanhydrid eingetragen. Das homogene Reaktionsgemisch wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gehalten und nach Erkalten in Wasser eingegossen. Das hierbei ausfallende Öl wird in Äther aufgenommen, zur Entfernung der überschüssigen Säure mit verdünnter Natronlauge ausgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und durch Eindampfen im Vakuum vom Äther befreit. Der ölige Rückstand wird mit Pentan zur Kristallisation gebracht und aus Isopropyläther umkristallisiert.

Ausbeute 5,53 g = 83,7% der Theorie 17 α -Oxyprenolon-3-acetat-17-cyclopentylpropionat, F. = 137 bis 138,5°.

Beispiel 2

1g 17 α -Oxypregosteron, 4ccm Capronsäure und 1 cm Trifluoressigsäureanhydrid werden analog Bei-

3

spiel 1 umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 860 mg
= 66,5% der Theorie 17 α -Oxyprogesteronacetonat.
F. = 120 bis 121°.

Es ist identisch mit authentischem Material, das
nach bekanntem Verfahren mit Capronsäureanhydrid
in Gegenwart von p-Toluolsulfosäure dargestellt
wurde. Das beweist, daß trotz der sehr energischen
Reaktionsbedingungen keine sterischen Umlagerungen
im Bereich des Cyclopentanringes eingetreten sind.

Beispiel 3

1 g 17 α -Oxyprogesteron wird der 80° heißen
Mischung aus 4 cm Cyclopentylpropionsäure und
1 cm Trifluoressigsäureanhydrid zugesetzt und analog
Beispiel 1 umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute an
17 α -Oxyprogesteron-17-cyclopentylpropionat 980 mg

4

= 71% der Theorie. F. = 128 bis 131°; $[\alpha]_D^{25}$
= +53,6° (c = 1; in CHCl₃).
 λ_{max} = 241 m μ ; E 17 000 (Methanol).

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Einführung der Reste wenig
reaktionsfähiger Carbonsäuren, insbesondere der
 β -Cyclopentyl-propionylrestes in die 17 α -ständige
Oxygruppe solcher Steroide, die am Kohlenstoff-
atom 17 neben der Oxygruppe eine Acetylgruppe
tragen, dadurch gekennzeichnet, daß man die ge-
nannten Säuren wasserfrei in Gegenwart von Tri-
fluoressigsäureanhydrid bei etwas erhöhten Tem-
peraturen, vorzugsweise bei 80 bis 90°, auf die ge-
nannten Steroide einwirken läßt.